

대한류마티스학회지  
Vol. 14, No. 1, March, 2007

□ 증 례 □

## 전신홍반루푸스에 의한 속발성 항인지질증후군에 동반된 정맥성 족부궤양 치험 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실\*, 면역질환연구소\*\*, BK21 의학과학사업단\*\*\*

김범경\* · 최상태\* · 손명균\* · 이광훈\* · 이상원\*  
정세진\* · 길지훈\* · 박용범\*\*\*\*\* · 이수곤\*\*\*\*\*

= Abstract =

### A Case of Successful Treatments of Venous Leg Ulcers in Secondary Antiphospholipid Syndrome

Beom Kyung Kim, M.D.\*, Sang Tae Choi, M.D.\*, Myoung Kyun Son, M.D.\*,  
Kwang Hoon Lee, M.D.\*, Sang Won Lee, M.D.\*, Sae Jin Chung, M.D.\*,  
Ji Hoon Gil, M.D.\*, Yong Beom Park, M.D.\*\*\*\*\*, Soo Kon Lee, M.D.\*\*\*\*\*

*Department of Internal Medicine\*, Institute for Immunology and Immunological Disease\*\*,  
BK21 Project for Medical Science\*\*\*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Antiphospholipid syndrome is an autoimmune disorder characterized by recurrent arterial or venous thrombosis, and pregnancy loss. A 57-year-old woman was admitted for aggravation of both leg ulcers. Venogram showed chronic venous obstructions at both lower extremities, and chest x-ray and computed tomography revealed serositis in pericardium and pleura. The laboratory tests revealed pancytopenia, and positive tests for antinuclear antibody, anti-dsDNA antibody, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody, which led to a diagnosis of antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. After medical treatments by anticoagulation and immunosuppression, and surgical managements including subtotal skin graft and local flap surgery, leg ulcers had been successfully treated without recurrence. Recognition of antiphospholipid syndrome as a cause of venous ulcer and the treatment plans including anticoagulation and surgical management is important in proper managements.

**Key Words:** Antiphospholipid syndrome, Venous thrombosis, Leg ulcer, Systemic lupus erythematosus

< 접수일 : 2006년 9월 1일, 심사통과일 : 2006년 11월 20일 >

※ 통신저자 : 이수곤

서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2228-1999, Fax : 02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

항인지질증후군(antiphospholipid syndrome)은 비정상적으로 활성화된 응고 체계에 의해 다양한 동·정맥 혈전증과 유산 및 사산 등을 유발하는 자가면역 질환으로, 1983년 Hughes 등이 처음으로 보고하였다 (1). 이는 독립적으로 발생할 수 있으며, 전신홍반루푸스와 같은 자가면역질환, 종양, 감염, 림프증식성 질환 등에 의해서도 이차적으로 발생할 수도 있다 (2,3).

하지 궤양은 일반 인구에서 약 1~2% 정도 유병률을 보인다 (4). 대개 정맥의 판막 부전에 의한 정맥성 고혈압이 장기간 지속되었을 때 발생하며, 혈관내피세포가 손상되면서 허혈성 괴사가 동반된다 (5). 정맥성 궤양의 다른 원인으로는 항인지질증후군이나 전신홍반루푸스, 경피증, 혈관염, 종양 등 다양한 전신 질환이 있다. 치료로는 원발 질환을 파악하여 교정하는 것이 가장 중요하며, 상처에 대한 압박, 하지 거상, 감염 방지 등 보존적 치료를 하고, 이에 반응하지 않을 경우에는 정맥 판막성형술이나 피부 이식 및 유리피판술 등 외과적 재건 치료도 고려할 수 있다 (4). 하지만 만성적 전신 질환이 동반된 경우, 수술 후 상처나 피부이식편·피판의 관류 상태가 좋지 못하기 때문에 치유과정이 지연된다. 국내에서 수술 성적에 대한 전반적인 보고는 아직 없으나, 외국의 문헌에 따르면 1년 내 재발률이 14~22%로 높고, 외과적 치료 성적도 좋지 못한 것으로 보고되고 있다 (6-8).

혈관염에 동반된 궤양의 수술적 치료는 국내에 증례 보고가 있으나, 본 증례에서와 같이 전신홍반루푸스 및 항인지질증후군에 동반된 정맥성 궤양을 적극적인 수술을 통해 치료한 예는 아직 보고된 바 없다 (9). 저자들은 보존적 치료에 잘 반응하지 않았던 하지 궤양에서, 원발 질환으로 심부 정맥 혈전증이 동반된 항인지질증후군과 전신홍반루푸스를 진단하였고, 항응고요법 및 면역억제요법, 그리고 상처에 대한 적극적인 수술을 병행하여, 호전된 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

57세 여자가 2개월 전 발생한 족부 궤양으로 내원하였다. 환자는 2년 전 하지 부종과 반복되는 족부 궤양으로 하지 정맥류와 심부 정맥 혈전증을 진단받고, 9개월 동안 warfarin을 복용하며 호전되었으나, 이후 추적 소실되었다. 내원 2개월 전, 양측 하지에 족부 궤양이 재발하였고, 항생제 투여, 소독, 압박 치료 등의 보존적 치료에도 불구하고 증상이 악화되어 입원하였다. 당뇨, 결핵, 고혈압, 간염, 유산의 과거력은 없었으며, 가족력에서 자가면역질환의 병력은 없었다.

입원 당시 발열이나 오한, 체중감소, 기침, 객담, 흉통, 심계항진, 호흡곤란, 오심, 구토, 복통 및 간헐적 파행 등의 증상은 없었다. 우측 경골과 좌측 거골 부위 궤양에 경한 통증을 호소하였다. 환자는 만성병색을 보였으나, 의식은 정상이었으며, 혈압은 120/80 mmHg, 호흡수 14회/분, 맥박은 88회/분, 체온은 37.0°C였다. 피부 감촉은 정상이었으며, 흉부 청진에서 수포음은 청진되지 않았으나, 심첨부에서 grade IV/VI의 수축기 심잡음이 청진되었다. 간, 비장, 신장 및 기타 복부에 촉진되는 종괴는 없었다. 두부에 이상 소견은 없었으며, 경정맥 확장 소견은 관찰되지 않았다. 족배동맥은 양측 모두 잘 촉진되었으며, 우측 경골과 좌측 거골 부위에 각각 3×4 cm, 2×3 cm 정도의 결체 조직 결손이 동반된 궤양이 관찰되었다(그림 1). 궤양은 깊지 않았고, 경계는 분명하였다. 기저부는 황색이었으며 육아조직이 궤양 내 산재되어 있었고, 감염의 징후는 보이지 않았다.

말초혈액검사에서 백혈구 3,150/mm<sup>3</sup> (중성구 2,299/mm<sup>3</sup>, 림프구 380/mm<sup>3</sup>), 혈색소 8.0 g/dL, 혈소판 65,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 생화학 검사에서 Na/K/Cl/tCO<sub>2</sub> 141/3.9/111/23 mmol/L, calcium 7.9 mg/dL, phosphate 3.2 mg/dL, 포도당 99 mg/dL, AST 50 IU/L, ALT 50 IU/L, BUN 15.2 mg/dL, Creatinine 0.8 mg/dL, 요산 2.5 mg/dL, 총 단백량 5.9 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 총 콜레스테롤 114 mg/dL, 췌산탈수소효소 572 IU/L, haptoglobin 146 mg/dL (정상치; 30~200 mg/dL), 혈청철 50 ug/dL, TIBC 195 ug/dL, ferritin 142 ng/mL, 적혈구침강속도 67 mm/



**Fig. 1.** There was 3×4 cm sized ulcer at right lower tibia (A), and 2×3 cm sized ulcer at left malleus area (B).

hr, C-반응단백(CRP) 1.67 mg/dL이었다. Thrombin time 16.6초, antithrombin III 80%, F.D.P 음성, fibrinogen 558 mg/dL, prothrombin time (PT) 13.1초, activated partial thrombin time (aPTT)는 55.2초이며, mixing test에서 aPTT는 교정되지 않았다. 항핵항체 양성 (mixed 1 : 640), 항dsDNA 항체 양성(298.7 AU, 정상치; <92.6 AU), 항cardiolipin 항체(Ig G) 양성, 루푸스항응고인자 양성, VDRL 음성 소견 보였다. Platelet-associated IgG 음성, 항혈소판항체 양성, C3 84.3 mg/dL (정상치; 90~180 mg/dL), C4 0.77 mg/dL (정상치; 10~40 mg/dL)로 측정되었다. 요 검사에서 protein 2+, 24시간 요검사에서 단백뇨량은 177 mg/일이었다.

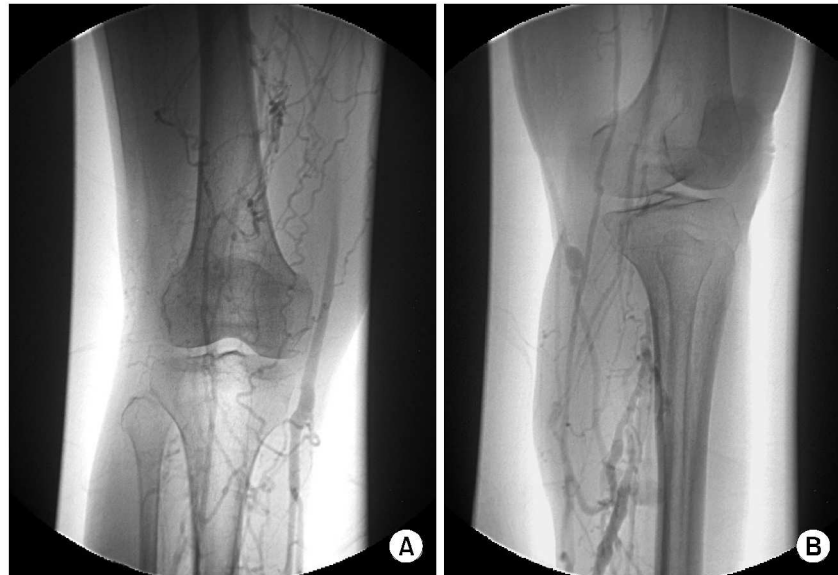
흉부 단순방사선검사에서 심흉비 0.6의 심비대가 관찰되었으며, 흉부 전산화단층촬영에서는 소량의 흉막 삼출과 심낭 삼출이 관찰되었다. 심초음파 검사에서 좌심실 박출률 64%, 중등도의 승모판 폐쇄부전증, 좌심방 비대(volume index 56.3 mL/m<sup>2</sup>, 정상치; 18~26 mL/m<sup>2</sup>), 그리고 약 1 cm 정도의 심낭 삼출 소견을 보였다. 하지 동맥조영술에서는 좌측 후경골동맥과 우측 전·후경골동맥의 원위부에 폐색 소견이 관찰되었다(그림 2). 정맥 조영술에서 우측 슬와정맥부터 총대퇴 정맥까지 폐색되어 있었고, 근처에 측부 순환이 발달되어 있었다. 좌측 경비골정맥에 여러 군데의 혈관폐색이 관찰되었으며, 정맥류



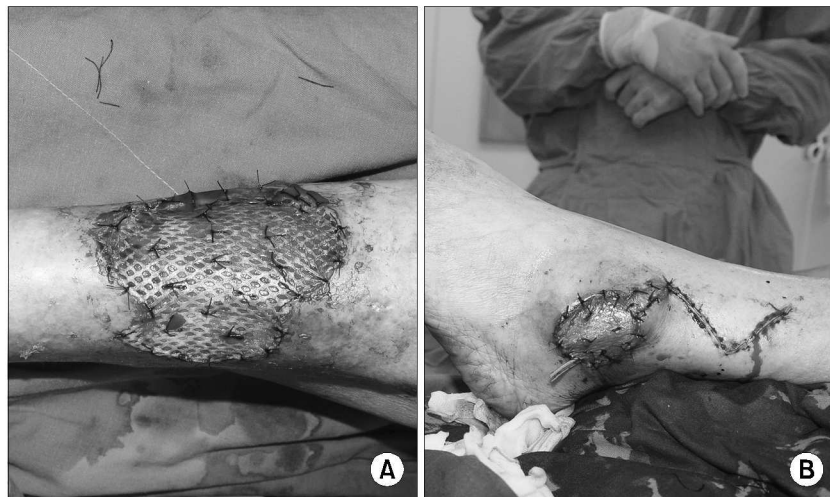
**Fig. 2.** Distal obstructions of left posterior tibial artery, and right anterior·posterior tibial artery were found in the arteriogram.

도 동반되어 있었다(그림 3).

환자는 항핵항체 양성, 항dsDNA 항체 양성, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 장막염 소견을 보여 전신홍반루푸스로 진단되었다. 또한 혈전증의 임상 증상과 6주 간격으로 측정된 항cardiolipin 항체 및 루푸스항응고인자 양성으로서, 전신홍반루푸스에 동반된 항인지질 증후군으로 진단되었다. 환자는 prednisolone



**Fig. 3.** Venograms showed chronic obstruction from right infrapopliteal veins to right common femoral vein with superficial collateral vein (A), and multiple obstructions at left tibioperoneal vein (B).



**Fig. 4.** Right ulcer was covered with subtotal skin graft (A), and left ulcer with local adiofascial flap and subtotal skin graft (B).

(60 mg/일), aceclofenac (200 mg/일)을 복용하였으며, 관막증 및 심부전증에 대해서 furosemide (20 mg/일), spironolactone (12.5 mg/일), ramipril (10 mg/일), carvedilol (12.5 mg/일)로 유지하였다. 심부 정맥 혈

전증과 이로 인한 정맥성 궤양에 대해 5일간의 heparin 항응고요법 후, warfarin (2.5 mg/일)으로 대체하여 유지하였고, 하지 궤양에 대해 변연절제술과 소독을 지속적으로 시행하였다. 궤양은 점차 호전되

있고, 병변의 관류 상태도 호전되었다. 이후 우측 병변에 대하여 아전피부이식술, 좌측 병변에 대해서 국소 피판수술과 함께 아전피부이식술을 시행하였다 (그림 4). 이후 환자는 8개월간 족부 궤양의 재발 없이 현재까지 경과관찰 중이다. 또한 진단 6개월째 시행한 항dsDNA 항체 94.9 AU (정상치; <92.6 AU), C3 102 mg/dL (정상치; 90~180 mg/dL), C4 19.8 mg/dL (정상치; 10~40 mg/dL)로서, 질병 활동도의 호전도 함께 관찰되었다.

## 고 찰

항인지질증후군은 동·정맥 혈전증, 또는 반복적인 유산이나 사산 등의 증상과 함께 6주 간격으로 연속해서 확인된 항인지질항체 양성 소견을 통해 진단할 수 있다 (1). 항인지질 항체는 전체 인구의 1~5%에서 발견되고 이 항체를 갖는 환자의 경우 음성인 경우에 비해 약 5배까지 높은 혈전 발생의 위험을 지닌다 (10). 특징적으로 혈소판 감소증 및 activated clotting time과 aPTT 연장, 매독혈청검사 양성 소견을 보이고,  $\beta$ 2-glycoprotein I, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, phosphatidylcholine에 대한 항체가 검출되기도 한다 (11). 전신홍반루푸스 환자에서 본 증례와 같이 항인지질항체가 동시에 나타나는 경우는 30~40% 정도로 보고되고 있다 (1,3). 그 밖에 다른 자가면역질환, 거대자궁 근종이나 담관암 등의 종양, 감염, 약물, 림프증식성 질환이나 용혈성 빈혈 등의 혈액 질환과 관련하여 발생하는 경우도 보고되고 있다. 원발성 항인지질증후군은 빈도 면에서 여자 대 남자비가 2:1 정도인 데 비해, 속발성 항인지질증후군의 경우 9:1이다.

임상 증상으로 뇌경색, 일과성 허혈성 발작, 뇌 정맥 혈전증, 무도병, 간질 등의 중추신경계 증상 외에도, 심부 정맥 혈전증, 하지 궤양, 폐 색전증, 폐 고혈압, 신장 동·정맥 혈전증, 망막정맥 혈전증, Budd-Chiari 증후군, 심근경색, 판막증, 태반 혈류 장애로 인한 사산 및 유산, 망상 피반, 혈소판 감소증 등 다양한 임상 양상으로 나타날 수 있다 (1).

항인지질증후군에 의한 혈전증의 기전은 아직 명확히 규명되지 않았으나, 인지질 친화성에 따른 혈관

내피세포의 손상 및 활성화, 내피세포의 prostacyclin 합성 및 분비 저해, 내피세포 손상에 따른 thrombomodulin과 thromboxane의 증가 등이 혈전 생성을 촉진시킨다고 알려져 있다 (10). 또한 protein C 또는 S의 기능적 억제, antithrombin III의 감소,  $\beta$ 2-glycoprotein의 활성화 등 복합적 요인이 관여한다 (12). 항cardiolipin 항체에 의한 혈전성 이상은 루푸스 항응고인자에 의한 것보다 발생 빈도 면에서 5배 정도 흔하고, 항cardiolipin 항체는 동·정맥 모두의 혈전증을 야기하는 반면, 루푸스 항응고인자는 주로 정맥성 혈전증을 일으킨다.

항인지질증후군의 치료는 궁극적으로 장기간의 항응고요법이다 (11). 정맥 혈전증에 대해서 초기에 약 5일간 unfractionated heparin이나 low molecular weight heparin을 warfarin과 병용하여 사용하게 되며, 이후에는 International Normalized Ratio (INR) 2~3 정도를 목표로 용량을 조절한다 (2,13). 만약 warfarin 복용 중에도 혈전증이 발생하면, INR을 3 이상으로 높게 유지하거나, unfractionated heparin이나 low molecular weight heparin으로 대체할 수 있으며, 또는 aspirin과 같은 항혈소판 제제를 병용 투여할 수 있다. 동맥 혈전증의 경우 위와 같은 항응고요법을 시도하거나, 항혈소판 제제를 처음부터 사용할 수 있다 (2).

하지 궤양은 약 1~2% 정도의 유병률을 갖는 질환으로, 연령에 따라 증가하여 60~80세에 정점을 이룬다 (4). 정맥 판막부전, 말초동맥 폐색증, 악성 종양 등 여러 가지 원인이 있다. 이 중 정맥성 궤양은 대개 하지 정맥의 판막 부전에 의해 관통정맥(perforating vein)이 제대로 기능하지 못하고, 심재성 정맥으로부터 고압의 혈류가 여과 없이 저압의 표재성 정맥계로 직접 전달됨에 따라 말초모세혈관의 내피세포가 손상을 받아 발생하게 된다 (4). 결과적으로 섬유소층 형성 및 호중구 침윤으로 인해 허혈성 괴사가 발생하며, 그 밖에 응고계, 섬유소 용해계 등 복잡한 혈청 인자들도 관여한다. 본 증례에서와 같이 항인지질증후군이나 전신홍반루푸스, 경피증 등 다양한 자가면역 질환과 연관되는 경우도 약 1~2% 정도로 보고되고 있다 (2-5).

본 증례에서와 같이 하지 궤양으로 내원한 환자의 경우, 혈전증 및 자가면역질환과 같은 전신 질환 유무의 확인이 중요하며, 이를 위해 체계적인 신체 검

사와 문진은 필수적이라 할 수 있다. 본 증례에서는 항인지질증후군에 의해 양측 하지 동·정맥 모두 폐색 소견을 보였다. 하지만 동맥 폐쇄 부위가 궤양보다 원위부에 위치하였으며, 발가락이나 발등에 이상 소견이 없고, 간헐적 파행 등의 증상이 없었다. 또한, 족배동맥이 잘 촉지되었다는 점에서 환자의 하지 궤양은 동맥성 궤양보다는 심부 정맥 혈전증과 정맥류에 의한 정맥성 궤양으로 판단할 수 있었으며, 정맥조영술에서 이를 확인할 수 있었다.

정맥성 궤양의 치료로는 심부 정맥 혈전증이나 혈관염 등 근본 원인을 해결하면서, 일반적으로 압박붕대나 탄력 스타킹 착용 등 압박 치료가 중요하다 (5). 또한 하지 거상, 감염 방지, 소독, 변연절제술 등 보존적 치료를 병행하게 된다. 3개월 이상의 보존적 치료에 별 다른 호전을 보이지 않을 경우, 외과적 재건 치료나 정맥 판막성형술 등을 고려할 수 있다 (4,5,14). 하지만, 일반적으로 전신홍반루푸스나 항인지질증후군, 또는 혈관염 등 만성 질환이 동반된 경우, 수술 후 상처 부위나 피부이식편 유리피판에 대한 관류상태가 좋지 못하기 때문에, 치유과정이 지연되고, 재발과 감염의 확률도 1년 내 14~22% 정도로 높고, 결과적으로 수술 성공률도 60~65% 정도로 상대적으로 좋지 못한 것으로 알려져 있다 (6-8,15). 아직까지 국내에는 위와 같은 만성 질환과 동반된 궤양의 전반적인 수술 성적에 대해 보고된 바 없다. 비록 혈관염에 동반된 궤양의 수술 치료에 대한 증례 보고가 있으나, 본 증례에서와 같이 전신홍반루푸스 및 항인지질증후군과 동반된 정맥성 궤양에 대해 적극적 수술을 시도하여 치료한 증례는 아직 없었다 (9).

본 증례에서는 면역억제 및 항응고요법 등의 보존적 치료 후에 병변의 관류 상태가 호전되어, 적극적인 수술을 고려할 수 있었다. 결과적으로 현재까지 재발 없이, 하지 궤양을 효과적으로 치료할 수 있었다. 전신홍반루푸스나 항인지질증후군과 동반된 정맥성 궤양도 약물 치료와 병행하여 외과적 수술도 치료 방침의 하나로써 적극적으로 고려하여야 한다.

## 요 약

저자들은 심부 정맥 혈전증에 동반된 하지 궤양을

주로로 내원한 환자에서 원발 질환으로서 전신홍반루푸스와 항인지질증후군을 진단하였으며, 면역억제 및 항응고요법과 적극적 수술을 통해 궤양성 병변을 효과적으로 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Hughes GR, Harris NN, Gharavi AE. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
- 2) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.
- 3) Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990;112:682-98.
- 4) Phillips TJ, Dover JS. Leg ulcers. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:965-87.
- 5) Trent JT, Falabella A, Eaglstein WH, Kirsner RS. Venous ulcers: pathophysiology and treatment options. *Ostomy Wound Manage* 2005;51:38-54.
- 6) Omar AA, Mavor AID, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of Venous Leg Ulcers with Dermagraft(R). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:666-72.
- 7) Patel NP, Labropoulos N, Pappas PJ. Current management of venous ulceration. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:254-60.
- 8) Bitsch M, Saunte DM, Lohmann M, Holstein PE, Jorgensen B, Gottrup F. Standardised method of surgical treatment of chronic leg ulcers. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005;39:162-9.
- 9) Lim JS, Kim HJ, Joo HS, Choi YS. Treatment of Chronic Wound in a Patient with Systemic Vasculitis. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 2006;33:116-9.
- 10) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7.
- 11) DeMarco P, Singh I, Weinstein A. Management of the antiphospholipid syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:114-20.
- 12) McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid

- antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:1226-32.
- 13) Erkan D, Lockshin MD. New treatments for antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:129-48.
- 14) Kirsner RS, Mata SM, Falanga V, Kerdel FA. Split-thickness skin grafting of leg ulcers. The University of Miami Department of Dermatology's experience (1990~1993). *Dermatol Surg* 1995;21:701-3.
- 15) Douglas WS, Simpson NB. Guidelines for the management of chronic venous leg ulceration. Report of a multidisciplinary workshop. British Association of Dermatologists and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Br J Dermatol* 1995;132:446-52.
-